



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/62	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/19500 (43) Date de publication internationale: 26 décembre 1991 (26.12.91)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00438 (22) Date de dépôt international: 19 juin 1990 (19.06.90) (71)(72) Déposant et inventeur: TIMOL, Mamoojee [FR/FR]; 23, place Mallet, F-30300 Bagnols-sur-Cèze (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BB, BE (brevet européen), BF (brevet OAPI), BG, BJ (brevet OAPI), BR, CA, CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen)*, DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KP, KR, LK, LU (brevet européen), MC, MG, ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), MW, NL (brevet européen), NO, RO, SD, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), SU, TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US.		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING ACETYLSALICYLIC ACID AND VITAMIN B6 (54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE L'ACIDE ACETYL SALICYLIQUE ET DE LA VITAMINE B6 (57) Abstract <p>Pharmaceutical compositions containing acetylsalicylic acid and vitamin B6 according to cardiovascular therapeutical indications and designed for curative and prophylactic use.</p> (57) Abrégé <p>Compositions pharmaceutiques contenant de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6 dans les indications thérapeutiques cardiovasculaires, dans un but curatif et prophylactique.</p>		

DESIGNATIONS DE "DE"

Jusqu'à nouvel avis, toute désignation de "DE" dans toute demande internationale dont la date de dépôt international est antérieure au 3 octobre 1990 a effet dans le territoire de la République fédérale d'Allemagne à l'exception du territoire de l'ancienne République démocratique allemande.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse			SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LI	Liechtenstein	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Monaco		

Compositions pharmaceutiques de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6.

La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques contenant de l'acide acétyl salicylique et de la
5 vitamine B6.

Il est bien connu que l'acide acétyl salicylique prend une place croissante dans le domaine de la prophylaxie des affections cardiovasculaires. Par le biais de son action antiagrégante, il est recommandé dans les maladies thrombotiques.
10 Ainsi il contribue à la protection : des coronaires dans les cardiopathies obstructives : des artères dans les artériopathies oblitérantes : des veines dans les maladies variqueuses.

La diversité étiologique des affections cardiovasculaires entraîne une grande fréquence de polythérapie.

Or le demandeur a découvert de façon surprenante que l'association de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6 a
20 une action antiathéromateuse.

En effet, un malade qui présentait un souffle de la carotide externe du fait d'une plaque d'athérome, et chez qui l'indication chirurgicale ne se posait pas, bénéficiait d'une thérapeutique à long cours d'acétyl salicylique. En même temps, et
25 dès le début du traitement, la vitamine B6 était prescrite du fait d'une desquamation cutanée anormale.

Après un intervalle de quelques mois, le souffle avait disparu; s'améliorait aussi la symptomatologie d'appel, constituée de : adynamie, perte de mémoire, difficulté de mémoriser des faits actuels, baisse de l'activité intellectuelle. Une angiographie montre la disparition de la plaque d'athérome.
30

La vitamine B6 participe à de nombreuses réactions métaboliques entrant ainsi dans jusqu'à 60 systèmes enzymatiques, dans lesquels elle joue le rôle de coenzyme. La vitamine B6 entre également dans le cycle de KREBS. Sa carence entraîne beaucoup
35 d'affections. Mais toutes ses fonctions ne sont pas élucidées.
40

- 2 -

Ainsi la carence de vitamine B6 entraîne une hyperazotémie et cela en l'absence d'insuffisance rénale. Par conséquent, la vitamine B6 joue un rôle important dans la prévention de l'accumulation de déchets organiques.

5

On n'a pas décrit cependant, d'effet cardiovasculaire de la vitamine B6. Non plus a-t-on décrit une action de lyse d'athérome par l'acide acétyl salicylique.

10 Par conséquent, cet effet de l'association de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6 sur l'athérome constitue une nouveauté.

15 Ce fait passionnant incita le demandeur à étudier et à comparer les effets de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6, séparément d'une part et de leur association d'autre part, chez des malades présentant des affections et les états suivants :

- coronaropathie,
- 20 - maladie athéromateuse de la carotide en l'absence d'une indication chirurgicale,
- artérite des membres inférieurs,
- embolie pulmonaire dans la phase d'entretien après héparino-
- 25 - thérapie,
- la thérapie oestroprogestative,
- de façon systématique, chez la personne du 3ème âge présentant des signes d'insuffisance vasculaire cérébrale.

30 Le fait que l'acide acétyl salicylique et la vitamine B6 soient tous les deux atoxiques à la dose de 400 mg et 250 mg respectivement, le demandeur a pu prescrire sans arrière pensée à un total de 28 malades depuis plusieurs mois.

35 Pour les artérites des membres inférieurs, les paramètres cliniques retenus étaient : la douleur nocturne et le périmètre de marche.

Pour les artériopathies cérébrales : l'activité intellectuelle, la mémoire, l'état d'éveil étaient appréciés.

40

Pour les maladies veineuses, la sensation de jambes lourdes et

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 3 -

les douleurs, les oedèmes matinaux et nocturnes furent retenus.

Pour les maladies coronariennes, les paramètres étaient : la fréquence des douleurs thoraciques à l'effort et l'appréciation de cet effort.

Le traitement spécifique à visée vasodilatatrice en phlébotonique en cours était maintenu.

Les 28 Malades étaient divisés ainsi :

- 4 prenaient la vitamine B6 seule
- 5 prenaient de l'acide acétyl salicylique seul
- 19 bénéficiaient de l'association de la vitamine B6 & acide acétyl salicylique

Le tableau suivant résume les résultats obtenus pour les composés administrés seuls et pour l'association Acide acétyl salicylique/vitamine B6.

Composé	Dose	Nbre malades	Résultats	
			après trois mois	après six mois
Acide acétyl salicylique	400 mg	5	moyen/bon 5 cas	Bon
Pyridoxine Vit. B6	250 mg	4	inchangé 4 cas	inchangé
Acide acétyl salicylique + vitamine B6	400 mg + 250 mg	19	bon = 12 très bon = 7	bon = 3 cas très bon = 16 cas

Un de ces malades permet au demandeur d'avoir une preuve radiologique. Ce malade avait bénéficié d'une endartériectomie pour une sténose serrée de la carotide interne. L'intervention était un échec et la carotide était obstruée complètement, avec silence auscultatoire.

Après six mois de traitement à base d'acide acétyl salicylique et de vitamine B6, apparut un souffle au niveau de la sténose qui s'était reperméabilisée. L'angiographie confirma un passage à 2/5.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 4 -

Les résultats montrent que l'association de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6 produit des effets bénéfiques plus importants que des effets engendrés par chacun des composés administrés séparément.

5

Il existe, par conséquent, une synergie d'action entre les effets de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6 par unité de prise.

- 10 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent contenir de 100 à 1 000 mg d'acide acétyl salicylique et de 50 à 1 000 mg de vitamine B6 par unité de prise.

- 15 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être présentées sous toute forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentérale, en association avec tout excipient approprié.

- 20 Les compositions thérapeutiques de l'invention peuvent associer l'acide acétyl salicylique avec la vitamine B6 représentée par Pyridoxine ou pyridoxal ou pyridoxamine.

- 25 Les compositions thérapeutiques de l'invention peuvent associer l'acide acétyl salicylique avec l'un ou au mélange de deux ou un mélange de trois des composés, pyridoxine, pyridoxal ou pyridoxamine, tous présentant une activité vitamique B6.

- 30 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être utilisées pour le traitement des maladies athéromateuses, des artériopathies carotidienne et encéphalique, artériopathie des membres inférieurs, dans la prévention des thromboses à long cours chez les personnes du 3ème âge et dans le traitement d'entretien après toute héparinothérapie.

- 35 La posologie quotidienne est telle que l'on administre de 100 à 1 000 mg d'acide acétyl salicylique et de 50 à 1 000 mg de vitamine B6, représentée par pyridoxine, pyridoxal ou pyridoxamine, ou un mélange de deux ou de trois de ces composés.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

REVENDEICATIONS

1 - Compositions pharmaceutiques contenant une association
de 100 à 1 000 mg de l'acide acétyl salicylique et de 50
5 à 750 mg de la vitamine B6 ou une de ses trois formes les
plus connues pour une thérapeutique à visée cardiovasculaire.

2 - Compositions pharmaceutiques contenant une association
de l'acide acétyl salicylique et de la vitamine B6 destinées
10 à l'administration par voie orale et parentale.

3 - Compositions pharmaceutiques selon les revendications
1 et 2 caractérisées par le fait qu'elles sont indiquées
dans les affections suivantes: artéropathies carotidienne,
15 encéphalique, coronarienne, artéropathie périphérique et
des maladies veineuses.

4 - Compositions pharmaceutiques selon les revendications
de 1 à 5 caractérisées par le fait qu'elles peuvent être
20 indiquées dans un but curatif et prophylactique, contenant
respectivement de préférence mais non de façon limitative:

a - 400 mg d'acide acétyl salicylique
250 mg de vitamine B6

b - 260 mg d'acide acétyl salicylique
25 150 mg de vitamine B6,

ce qui permet une activité cardiovasculaire optimale.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 90/00438

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Int. Cl.⁵ A61K31/62</div>														
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: none;">Classification System</td> <td style="border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; font-size: 1.2em;">Int. Cl.⁵</td> <td style="border: none; text-align: center; font-size: 1.2em;">A61K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ⁵	A61K								
Classification System	Classification Symbols													
Int. Cl. ⁵	A61K													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Category [*]</th> <th style="width: 70%; font-size: 0.8em;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; font-size: 0.8em;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">E</td> <td>FR, A, 2641189 (TIMOL MAMMOJEE) 06 July 1990 see page 5, lines 1- 25; claims 1-6 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>FR, M, 6723 (CLAUDE BLUM) 01 April 1969 see the whole document -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>FR, M, 4492 (A.V. CAZAUX) 14 November 1966 see page 2,3, abstract -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-4</td> </tr> </tbody> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	E	FR, A, 2641189 (TIMOL MAMMOJEE) 06 July 1990 see page 5, lines 1- 25; claims 1-6 -----	1-4	X	FR, M, 6723 (CLAUDE BLUM) 01 April 1969 see the whole document -----	1-4	X	FR, M, 4492 (A.V. CAZAUX) 14 November 1966 see page 2,3, abstract -----	1-4
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³												
E	FR, A, 2641189 (TIMOL MAMMOJEE) 06 July 1990 see page 5, lines 1- 25; claims 1-6 -----	1-4												
X	FR, M, 6723 (CLAUDE BLUM) 01 April 1969 see the whole document -----	1-4												
X	FR, M, 4492 (A.V. CAZAUX) 14 November 1966 see page 2,3, abstract -----	1-4												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">31 January 1991 (31.01.91)</div> </div> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">13 February 1991 (13.02.91)</div> </div> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">European Patent Office</div> </div> </td> <td style="border: none;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </div> </td> </tr> </table>			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">31 January 1991 (31.01.91)</div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">13 February 1991 (13.02.91)</div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">European Patent Office</div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </div>								
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">31 January 1991 (31.01.91)</div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">13 February 1991 (13.02.91)</div> </div>													
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">European Patent Office</div> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </div>													

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9000438

SA 38012

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 08/02/91

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2641189	06-07-90	None	
FR-M-6723	17-02-69	None	
FR-M-4492		None	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 90/00438

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 A61K31/62		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
E	FR,A,2641189 (TIMOL MAMMOJEE) 06 juillet 1990 voir page 5, lignes 1 - 25; revendications 1-6 ---	1-4
X	FR,M,6723 (CLAUDE BLUM) 01 avril 1969 voir le document en entier ---	1-4
X	FR,M,4492 (A.V. CAZAUX) 14 novembre 1966 voir page 2,3, résumé ---	1-4
<p>^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
31 JANVIER 1991	13 FEB 1991	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	MISS T. TAZELAR	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9000438

SA 38012

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

08/02/91

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2641189	06-07-90	Aucun	
FR-M-6723	17-02-69	Aucun	
FR-M-4492		Aucun	

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82